



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



**PERFIL DE SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS DE
ALTA VIGILÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

MICHELLE SANTOS MENEZES

SÃO CRISTÓVÃO
2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



**PERFIL DE SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS DE
ALTA VIGILÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

MICHELLE SANTOS MENEZES

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Dr^o Lucindo José Quintans Júnior

Co-Orientador: Dr^a Iza Maria Fraga Lobo

SÃO CRISTÓVÃO

2016

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M543p Menezes, Michelle Santos
Perfil de segurança dos medicamentos de alta vigilância :
uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados /
Michelle Santos Menezes ; orientador Lucindo José Quintans
Júnior. – São Cristóvão, 2016.
62 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Erros de medicação. 2. Pacientes. 3. Medicamentos –
Administração – Medidas de segurança. I. Quintans Júnior,
Lucindo José, orient. II. Título.

CDU 615.2

MICHELLE SANTOS MENEZES

**PERFIL DE SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS DE
ALTA VIGILÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Assistência Farmacêutica.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof. Dr Lucindo José Quintans Júnior

1º Examinador: Prof. Dr. Mário Borges Rosa

2º Examinador: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva

PARECER

AGRADECIMENTOS

Eis que chegou o tão almejado momento, aquele que percebemos que conseguimos alcançar a nossa meta, além de esse ser o melhor momento porque é aqui que conseguimos expressar a gratidão que temos com aqueles que foram indispensáveis para chegarmos até aqui.

Agradeço inicialmente aquele que me faz levantar todos os dias, que me mostra que tudo que sonhamos é possível de realizar e que a fé é a mais forte arma que temos para vencer nossos medos e desafios, obrigado meu Deus por tantas maravilhas que o senhor tem me proporcionado e pela graça de estar concluindo mais uma etapa tão importante em minha vida.

Ao meu esposo Fábio Cardoso, que sempre me dá apoio em meus projetos acadêmicos e desde o início torce para dar certo e que de sua maneira bem diferente me incentiva a superar meus momentos de estresse, ajudando a voltar ao meu foco diariamente. Amo você “enjôo”.

A minha Mãe Nadja que é meu orgulho, minha força, minha sustentação. Mãe, sei que esse momento é tão importante para você como está sendo para mim e que eu, assim como meus irmãos somos só orgulho para você, mas saiba também que é por você que continuamos nos superando a cada dia e sonhando tão alto.

Aproveito para agradecer ao meu padrasto Ademir, que nunca mediu esforços para ajudar em nossos estudos e está cuidando da nossa jóia tão preciosa, que Deus continue te dando saúde para continuar assim por muito tempo.

Aos meus três irmãos Jeane, Marcelo e Michell que são a minha base maior, minha inspiração, meu orgulho, os melhores irmãos que Deus poderia escolher, somos cúmplices em tudo. Irmãos, vocês não imaginam o amor e gratidão que tenho por vocês, pelos conselhos, puxões de orelhas, investimento, palavras de incentivo e por sempre acreditarem em meu potencial, às vezes até mais que eu. E é por isso irmãos que essa conquista é de vocês também!!!

Agradeço aos meus amados sobrinhos, Mariana, Guilherme e Marcel. Obrigada por trazerem tanta alegria para minha vida e por acalmarem titia também com suas orações, não é Marianinha???, tenho certeza que Deus ouve melhor esses

anjinhos. Aos meus cunhados Juliana, Kelly e Cláudio por cuidarem e fazerem felizes meus sobrinhos e irmãos.

Ao meu pai Agamenon, a todos os meus primos, tios, dinda Gegê, vovó Guiomar. Obrigada por sempre estarem rezando por mim e torcendo pela minha vitória.

Aos meus sogros Pureza e Jorge, pela torcida e oração para que tudo sempre aconteça da melhor forma. Obrigada também aos meus cunhados e concunhados, Michelle Sally, George, Johnatha, Jorge Henrique, Géssica, Danilo e Karen por estarem sempre presentes em nossas vidas.

Agradeço ao meu orientador Prof. Drº Lucindo Quintans e co-orientadora Prof. Drª Iza Lobo por confiarem desde o início em meu trabalho, mesmo sabendo do grande desafio que seria alcançar essa conquista com uma rotina de trabalho tão puxada como a minha, minha eterna gratidão.

Obrigada também aos professores sempre parceiros e que contribuíram nas sugestões de melhoria para o trabalho nos doando seus saberes e experiências, Prof Dr. Divaldo Lyra, Drª Giselle Brito, Drº Wellington Barros, Drº Alfredo Dias (muito feliz por ser meu futuro orientador de doutorado). E ao professor Drº Mário Borges Rosa, que foi minha inspiração para iniciar essa pesquisa com MAV's e que tenho muito orgulho em saber de sua importância para nossa profissão, serei eternamente grata por ter aceito o convite de fazer parte da banca de minha tão esperada defesa de mestrado, espero que no doutorado possa continuar contando com sua parceria.

Meu agradecimento por ter alguém tão especial em minha vida como ela: Carolina Franca, Carolzinha, Carol, como queira chamar. Uma amiga que consegue fazer até os meus piores momentos não serem tão ruins assim, minha irmãzinha sei o quanto estás feliz por mim nesse momento, começamos juntas nesse sonho e Deus te colocou à frente para ter a experiência de me apoiar depois como sempre você faz. Amo você muito muito. Obrigada por sempre estar ao meu lado me incentivando e orando por mim.

A minha amiga-irmã Ana Paula que nunca deixa minha peteca cair, mesmo quando os seus dias estão mais difíceis que os meus. Que trouxe ao mundo meu anjo protetor, minha princesa Marianinha que me fez sentir a maior alegria de ouvir com o mais puro dos amores que “ama a Dinda”. Obrigada também as minhas amigas que mesmo com a distância continuamos ligadas para sempre e

torcendo umas pelas outras Aline, Fernandinha, Audrey, Ailka e meu amigo Alexandre Leite.

Aos amigos que o mestrado me trouxe como presente Gaby, amiga você foi fundamental nesses momentos de tensão, obrigada pelo companheirismo e confidências que só nós duas entendíamos (kkk... tá acabando amiga), Adriano Silva, obrigada por nos acalmar e conseguir nos mostrar que era possível realizar um bom trabalho. A Grace Anne, que em cinco anos de universidade não consegui perceber tantas qualidades admiradas e graças ao HU pude perceber o quanto és divertida, inteligente e focada, obrigada por conseguir me dá um norte no momento crucial do meu trabalho, a Carina Carvalho que foi fundamental para iniciar minha pesquisa e Izadora Barros por tirar minhas dúvidas de forma tão clara, simples e muito divertida sempre que a procurei.

Agradeço imensamente a atenção, torcida, parceria, calma do colega André Morato, secretário do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Obrigada por toda paciência e responsabilidade com todos nós, sempre com palavras de incentivo. Você nos fez sentir acolhidos todos os momentos. Deus te abençoe sempre.

Aos nossos grandes amigos Petherson, Camila, Henrique, Roberto, Andréa Cavalcante e Davi que fazem nossos dias mais especiais e sempre me incentivam e torcem pelo meu sucesso.

Agradeço aos técnicos e auxiliares de Farmácia, Farmacêuticos, residentes, estagiários e chefia, obrigada pelos incentivos e aprendizado diário do Setor de Farmácia Hospitalar do Hospital Universitário. Orgulho de pertencer a essa família.

Agradeço aos colegas do centro de estudos que seguraram minha ausência muitas vezes resolvendo bronca dos meus queridos e amados alunos, especialmente ao senhor João Gracez, Alexandre, Helena, Fátima Rocha, Jadson, Ceixa, Thiago, meus colegas coordenadores e todos que sempre procuraram me apoiar nessa instituição.

Enfim, agora que cheguei até aqui posso afirmar que valeu à pena todas as noites sem dormir e ter abdicado de tantas coisas. Melhor ainda foi poder contar

com o apoio de cada um que foi citado aqui. Aos que não foram citados, foi puro deslize dessa que vos escreve, mas que de alguma forma contribuíram para a construção desse trabalho, meu mais singelo agradecimento.

Pensar é o trabalho mais difícil que existe.

Talvez por isso tão poucos se dediquem a ele.

Henry Ford

RESUMO

INTRODUÇÃO. Os eventos adversos a medicamentos (EAM) têm sido foco de estudos em vários países, pois ocorrem com frequência e aumentam a morbimortalidade dos pacientes, constituindo-se em novo problema de saúde pública, impactando diretamente na segurança dos pacientes. Medicamentos de Alta Vigilância (MAV) são mais comuns de provocar danos significativos ao paciente, mesmo quando utilizados da forma prevista. Outros autores afirmam, que os danos relacionados aos MAV's levam não só o sofrimento ao paciente, mas também elevam os custos adicionais associados com o cuidado. **OBJETIVO.** Avaliar o perfil de segurança dos MAV's. **METODOLOGIA.** Foi realizada busca ativa de informações por meio das bases de dados COCHRANE, LILACS, SCIELO, SCOPUS, PUBMED/MEDLINE e WEB OF SCIENCE. Em seguida dois revisores de forma independente conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. **RESULTADOS.** A busca inicial nas bases de dados identificou 1717 artigos, que após exclusão dos trabalhos repetidos identificou 427 títulos, dos quais foram selecionados 53 resumos considerados potencialmente relevantes. Após a avaliação destes, 25 foram selecionados para leitura do texto completo. A revisão sistemática avaliou sete artigos, os quais mostraram que apenas 11 MAV's foram identificados na literatura com potenciais eventos graves. Os mais citados foram a varfarina (22,2%), ciclofosfamida (22,2%) e ciclosporina (22,2%). **CONCLUSÕES.** Não foram relatados nenhum tipo de erro no uso de MAV's e notadamente riscos graves são pouco relatados provavelmente por conta da gravidade dos riscos em pacientes que utilizaram as classes medicamentosas envolvidas. De acordo com os critérios de qualidade, a referida revisão chegou a apenas sete artigos que abordam o universo dos MAV's, conseguindo evidência de grau elevado apenas para seis destes, que envolveram somente alguns medicamentos: morfina, M6G-glicurônio, haloperidol, prometazina, ivabradina, digoxina, varfarina, ximelagatran, ciclofosfamida, ATG e ciclosporina. A revisão mostrou que uma das estratégias utilizadas para melhorar segurança em pacientes internados e em uso de MAV's é a criação de protocolo de uso desses medicamentos, bem como é importante avaliar dentre as classes o medicamento que cause menos dano.

Palavras chave: Segurança do paciente, Erros de medicação, Hospital, Medicamentos de alta vigilância ou Drogas perigosas.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Adverse events have been the focus of studies in various countries, because they occur frequently and increase the morbidity and mortality of patients, constituting a new public health problem, directly impacting on patient safety. High alert medication (HAM) are more predictable to cause significant harm to the patient, even when used as intended. Other authors claim that the damage related to the HAM's lead not only suffering to the patient, but also raise the additional costs associated with care. **OBJECTIVE.** Evaluate the safety profile of HAM. **METHODOLOGY.** It was conducted active search for information through COCHRANE databases, LILACS, SciELO, SCOPUS, PubMed / MEDLINE and WEB OF SCIENCE. Then two reviewers independently conducted a preliminary evaluation of relevant titles, abstracts and then finally full text. **RESULTS** The initial search in the databases identified 1717 articles, which after exclusion of repeated work identified 427 titles, of which 53 are considered potentially relevant abstracts were selected. After evaluation of these, 25 were selected to read the full text. The systematic review evaluated seven articles, which showed that only 11 MAV's were identified in the literature could have serious events. The most frequently cited were warfarin (22.2%), cyclophosphamide (22.2%) and cyclosporine (22.2%). **CONCLUSIONS.** There were no reported any kind of error in the use of AVM's and particularly serious risks are unlikely because of the risks reported in patients related to drug classes involved. According to the criteria of quality, this revision came just seven articles that address the universe of MAV's, achieving high level of evidence only for six of these, which involved only some drugs: morphine, M6G-glicurônio, haloperidol, promethazine, ivabradine , digoxin, warfarin, ximelagatran, cyclophosphamide, cyclosporin and ATG. The review showed that one of the strategies used to improve security in hospitalized patients and use of AVM's is the creation of these medications protocol, and it is important to evaluate among the classes the drug that causes less damage.

Keywords: Patient safety, Medication erros, Hospital, High alert medication or Dangerous drugs.

Sumário

ÍNDICE DE FIGURAS	XII
ÍNDICE DE TABELAS	XIII
1 INTRODUÇÃO	14
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
2.1. Segurança do paciente	21
2.2 Evento Adverso a Medicamento	24
2.3. Medicamentos de Alta Vigilância (MAV).....	25
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral	33
3.2 Objetivos específicos	33
4 METODOLOGIA	34
4.1 Formulação da Pergunta	34
4.2 Localização dos Estudos	34
4.2.1 Seleção dos Estudos	35
4.3 Avaliação crítica dos estudos e coleta de dados	36
4.4 Apresentação dos dados	36
4.5 Interpretação dos resultados	36
5. RESULTADOS	38
6. DISCUSSÃO	42
7. LIMITAÇÕES	50
8. CONCLUSÃO	50
ANEXO 1	63

ÍNDICE DE FIGURAS

5. RESULTADOS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos (baseado em PRISMA, (2009)	55
---	-----------

ÍNDICE DE TABELAS

5. RESULTADOS

Tabela 1. Avaliação de qualidade dos estudos conforme escala de Jadad	56
Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (2015)	57
Tabela 3. Descrição da incidência de eventos adversos avaliados nos artigos, bem como número de pacientes e recomendação.	59

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os eventos adversos a medicamentos (EAM), são considerados de interesse mundial para os formuladores de políticas públicas, os profissionais de saúde e a população, pois possuem elevada frequência e aumentam a morbimortalidade dos pacientes, constituindo um problema de saúde pública (Aljadhey H et al, 2013), impactando diretamente na segurança dos pacientes.

O EAM abrange a reação adversa a medicamentos (RAM) e o erro de medicação (EM). O EM é um dos mais frequentes tipos de EAM, sendo este qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamento e que ocorre em qualquer etapa do sistema de medicação (prescrição, dispensação e/ou administração de medicamentos) e com qualquer profissional da equipe multidisciplinar responsável por ações voltadas à terapia medicamentosa, como médicos, farmacêuticos e enfermeiros (Romer, 2007; Soe, 2013). Enquanto RAM tem como definição ser qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (WHO, 2007).

Estima-se que cem mil pessoas morram em hospitais a cada ano vítimas de EAM nos Estados Unidos por eventos adversos (EUA) (American Society of Helthy-System Pharmacists, 2006) e que 4% das admissões hospitalares nesse país são devido a Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e 57% destas reações não são reconhecidas no momento da admissão. Somando-se pacientes com RAMs graves que exigem hospitalização àqueles com RAMs ocorridas durante a hospitalização, mais de 2,2 milhões de pessoas por ano, 6.000 pacientes por dia, são vítimas deste tipo de dano. Nas duas situações, 32% a 69% desses eventos são evitáveis (Moore et al, 1998). A ocorrência de

RAM em pacientes internados pode representar entre 5-9% dos custos hospitalares, sendo que 45% delas são evitáveis (Hohagen, 1993; Hakkarainen, 2012).

Em geral, utiliza-se o termo evento adverso para designar os danos não intencionais resultantes do tratamento médico, não relacionados ao processo da doença. Ultimamente, o estudo desses eventos tem sido considerado importante para a qualidade da assistência ao paciente e garantia de benefício do tratamento, estímulo à cultura da segurança e eficiência do sistema de saúde (estrutura, processo e resultado) (Montesi, 2009).

Em artigo publicado em 1978, Donabedian diz que a avaliação dos serviços comporta sempre duas dimensões: 1) desempenho técnico, ou seja, a aplicação do conhecimento e da tecnologia médica de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos, de acordo com as preferências de cada paciente; 2) o relacionamento pessoal com o paciente, de modo a satisfazer os preceitos éticos, as normas sociais e as legítimas expectativas e necessidades dos pacientes. A partir da interação entre o paciente e o médico, existe um processo complexo, que vai desde componentes comportamentais até componentes técnicos muito específicos (Reis, 1990).

O sistema de utilização de medicamentos em âmbito hospitalar constitui-se de “um conjunto de processos inter-relacionados, cujo objetivo é a utilização dos medicamentos de forma segura, efetiva, adequada e eficiente” (Optiz, 2006). Por estas razões, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de analisar sistemas de medicação, detectar os problemas mais frequentes, remover o foco de erros humanos causados e, acima de tudo, melhorar a segurança do paciente (Carvalho, 1999; Rosa, 2003).

Entretanto, mesmo sabendo que a maioria dos medicamentos possuam uma margem terapêutica segura, existem medicamentos associados a um percentual elevado de erros e/ou eventos sentinela e medicamentos com risco elevado de resultados adversos além de terem um risco inerente de lesar o paciente quando existe falha no processo de utilização (MS, 2014). Esses fármacos são chamados de *high-alert medications*, medicamentos de alto risco

ou medicamentos de alta vigilância (MAV). Os erros que acontecem com estes medicamentos não são os mais rotineiros, mas quando ocorrem, possuem severidade alta e podem levar a lesões permanentes ou serem fatais (Cohen, 1998; Frederico, 2007).

Deste modo, MAV são mais previsíveis de causar danos significativos para o paciente, mesmo quando utilizados da forma prevista, conforme divulgado pelo Institute for Safe Medication Practices (ISMP). A Joint Commission, referindo-se ao trabalho do ISMP descreveu medicamentos de alta vigilância como “medicamentos que carregam um risco acrescido de causar danos significativos aos indivíduos quando eles são usados sem um cuidado especial” (IHI, 2012).

Com base em resultados do uso da ferramenta IHI global Trigger e da experiência dos hospitais que participaram do estudo do Institute for Healthcare Improvement Collaboratives (IHI, 2014), a seleção das classes concentra-se em quatro grupos de medicamentos que requerem maior atenção - anticoagulantes; analgésicos e opiáceos; insulinas e sedativos. Os tipos mais comuns de danos associados a estes medicamentos incluem hipotensão, sangramento, hipoglicemia, delírio, letargia e sedação excessiva (IHI, 2014).

Estudo sobre erros de medicação nos EUA durante os anos de 1995 e 1996 em 156 hospitais, revelou que a implementação de medidas de controle de uso dos MAV's podem minimizar os riscos de EA sérios. Em 951 erros sérios de medicação notificados, nove resultaram na morte dos pacientes. Desses nove casos fatais de erros, seis foram provocados por MAV: cisplatina, esmolol, insulina, meperidina, norepinefrina e cloreto de potássio (Cohen, 1998).

Do mesmo modo outros autores afirmam, que os danos relacionados aos MAV's levam não só o sofrimento ao paciente, mas também elevam os custos adicionais associados com o cuidado (Frederico, 2007, IHI, 2015). Em 2005, o ISMP listou 19 classes ou categorias dos medicamentos e 14 considerados medicamentos específicos de alta vigilância. Embora seja importante melhorar a gestão de todos esses medicamentos, alguns deles necessitam de atenção

especial, pois estão associados com danos mais frequentes do que os outros (Joint Comissition, 2011; ISMP, 2011).

Ao mesmo tempo, a segurança do paciente relacionada aos medicamentos é tema central de milhares de estudos publicados na literatura científica. Entretanto, a estimativa de valores de prevalência e incidência dos danos ocasionados por medicamentos continua sendo um desafio, dada a grande quantidade de informações publicadas, grande variabilidade de qualidade dos estudos e resultados muitas vezes discrepantes (Cano, 2009; Kvasz, 2000; Pintor-Marmol, 2012).

Nos últimos anos, o incremento considerável no número de estudos em segurança do paciente levou a um maior conhecimento sobre o assunto, confirmando sua importância como problema mundial. Na 55ª Assembléia da Organização Mundial da Saúde, ocorrida em maio de 2002, foi recomendada, por todos os países membros, a máxima atenção possível ao problema da segurança dos pacientes e ao fortalecimento de evidências científicas necessárias para melhorar a segurança medicamentosa e a qualidade do cuidado em saúde. Trata-se de um programa permanente que conclama todos os países membros a tomarem medidas para assegurar a qualidade da assistência prestada nas unidades de saúde de todo o mundo (WHO, 2007).

Em maio de 2004, na 57ª Assembléia Mundial da Saúde, estabeleceu-se a Aliança Mundial para a segurança dos pacientes, sendo uma de suas diretrizes o desenvolvimento e difusão de conhecimentos sobre políticas e melhores práticas na segurança do paciente (WHO, 2006).

O maior desafio dos especialistas em segurança do paciente, que buscam a redução dos eventos nas instituições de saúde tem sido a assimilação, por parte dos dirigentes, de que a causa dos erros e eventos adversos é multifatorial e que os profissionais de saúde estão suscetíveis a cometer eventos adversos quando os processos técnicos e organizacionais são complexos e mal planejados (Silva, 2010).

Diante da importância dos erros envolvendo MAV's, seja do ponto de vista de sua prevalência ou de seu potencial de risco aos pacientes hospitalizados, a presente pesquisa busca avaliar incidência de riscos clínicos em estudos realizados com ensaios clínicos randomizados com esses medicamentos e identificar estratégias para reduzir riscos e danos causados a pacientes que sejam submetidos a tratamentos com esses tipos de medicamentos em ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

Aljadhey H, et al. Incidence of adverse drug events in an academic hospital: a prospective cohort study. *Int J Qual Health Care*. 2013.

American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. 1998.

Brasil. Documento de referência para o Programa Nacional De Segurança do Paciente/ Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2014.

Brasil. Resolução Diretoria Colegiada (RDC) nº 04 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.

Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cadernos De Saude Publica*, v. 25, 2009.

Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthc Risk Manag*. 1998.

Donabedian A. The Quality of Medical Care. *Science* 2001, 1978.

Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Safety* 2006.

Frederico F. Preventing Harm from High-Alert Medications. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. V.33, N.9. set. 2007.

Hakkarainen KM. et al. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*, v. 35, 2012.

Hohagen F, Rink K., Käßler C. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 242, 1993.

Howard RL, Avery AJ, Howard PD, Partridge M. Investigation into the reasons for preventable drug related admissions to a medical admissions unit: observational study. *Quality & Safety in Health Care* 2003.

How-to Guide: Prevent Harm from High-Alert Medications. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2012.

IHI. Institute of Healthcare Improvement – Campanha 5 Milhões de Vidas. Disponível em: < [http:// www.ihi.org/IHI/Programs/Campaign/](http://www.ihi.org/IHI/Programs/Campaign/)>. Acesso em: 04 nov. 2014.

IHI. Institute of Healthcare Improvement – Campanha 5 Milhões de Vidas. Disponível em: <http://www.ihi.org/Topics/HighAlertMedicationSafety/Pages/default.aspx>>. Acesso em: 23 set. 2015.

IHI. Instituto for Healthcare Improvement. Global Trigger Tool for Measuring Adverse, 2014. Disponível em: <http://www.ihi.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>. Acessado em dezembro de 2014.

ISMP. The ISMP's List of High-Alert Medications. <http://ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Accessed November 18, 2011.

Kvasz M. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Critique of a Meta-analysis. *Medscape General Medicine*, v. 2, 2000.

Montesi G; Lechi A. Prevention of medication errors: detection and audit. *Br J Clin Pharmacol*. 2009.

Moore N. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department at general medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 45, n. 3, p. 301-308, 1998.

Optiz SP. Sistema de medicação: análise dos erros nos processos de preparo e administração de medicamentos em um hospital de ensino. Ribeirão Preto: USP, 2006. 190 p. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

Pintor-Marmol A, et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012.

Reis EJFB et al. Avaliação da qualidade dos serviços de saúde: notas bibliográficas. *Cad. Saúde Pública* vol.6 no.1 Rio de Janeiro Jan./Mar. 1990

Rommers MK, Teepee-Twiss I, Guchelaar HJ. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007.

Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: Quem foi? *Rev Assoc Med Bras* 2003.

São Paulo (SP). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/reacao-adversa-a-medicamentos/reacao-adversa-a-medicamentos>. São Paulo (SP). Acesso em 28 de set de 2015.

Silva AEBC. Segurança do Paciente: Desafios para a Prática e a Investigação em Enfermagem. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2010.

Soe A, et al. Interventions for reducing medication errors in children in hospital. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,

Tang FI, Sheu SJ, Wei IL, Chen CH.. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. J. Clin Nurs. 2007.

The Joint Commission E-dition. <https://e-dition.jcrinc.com/Frame.aspx>. Accessed November 18, 2011.

World Health Organization. Patients for Patient Safety Programme.[on-line] 2001 [citado 2 abr 2006]. Disponível em http://www.who.int/patientsafety/patients_for_patient/DVD_Support_Document.pdf.

World Health Organization. World alliance for patient safety: forward programme 2006-2007. Geneva; 2006 [citado 2007 dez 29]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/en>.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Segurança do Paciente

Reconhecidamente, a falta de segurança do paciente é resultante de combinações multifatoriais, tais como fatores individuais, organizacionais e de grupos, além daqueles advindos das características do paciente (Souza, 2008).

Em diferentes pesquisas, foram encontradas de 17 a 24 diferentes definições de erro em saúde e 14 de evento adverso (Rucimar, 2009), o que motivou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a desenvolver a Classificação Internacional de Segurança do Paciente (International Classification for Patient Safety – ICPS). O Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente WHO, traduziu os conceitos chave do ICPS para a língua portuguesa (WHO, 2011).

O impacto dos eventos adversos sobre o bem-estar dos doentes e os encargos financeiros, tanto para o doente como para o sistema de saúde, são expressivos (Greenwald, 2010) pelo que os problemas relacionados com medicamentos (PRMs), que incluem os eventos adversos aos medicamentos (EAM), as reações adversas aos medicamentos (RAM) e os erros de medicação (EM), levaram ao aparecimento de exigências para garantir a segurança com os medicamentos (Meyer, 2011). A maioria dos estudos que relatam erros de medicação e reações adversas aos medicamentos foram realizados em doentes hospitalizados, existindo assim um maior foco nas intervenções para melhorar os cuidados destes doentes.

Desde a década de 2000, a segurança do paciente entra para a agenda de pesquisadores de todo o mundo e passa a ser internacionalmente reconhecida como uma dimensão fundamental da qualidade em saúde. Os EUA e vários outros países com configurações de sistemas de saúde distintos, dos quais se destacam Inglaterra, Irlanda, Austrália, Canadá, Espanha, França, Nova

Zelândia e Suécia, protagonizam iniciativas como a criação de institutos, associações e organizações voltadas à questão da segurança do paciente (Cassiani, 2005).

Após a publicação do livro intitulado “To Err is Human” chamou a atenção para as questões de segurança do paciente e diversas organizações de pesquisas voltaram-se para o estudo do tema. Segundo os autores, as mortes de pacientes vítimas de erros no sistema norte-americano, foram estimadas entre 44.000 e 98.000, anualmente (Kohn, 2000).

O movimento em prol da segurança do paciente que teve seu início na última década do século XX, após a publicação do relatório do Institute of Medicine dos EUA que apresentou os resultados de vários estudos que revelaram a crítica situação da assistência à saúde daquele país. Dados apontaram que de 33,6 milhões de internações 44.000 a 98.000 pacientes, aproximadamente, morreram em consequência de eventos adversos (Kohn, 2001).

A OMS em 2004, demonstrando preocupação com a situação, criou a World Alliance for Patient Safety. Os objetivos desse programa, (que passou a chamar-se Patient Safety Program) eram, entre outros, organizar os conceitos e as definições sobre segurança do paciente e propor medidas para reduzir os riscos e mitigar os eventos adversos (WHO, 2005; ANVISA, 2013).

O Patient Safety Program, composto por diversos países, busca definir questões prioritárias para a pesquisa na área de segurança do paciente que sejam de alta relevância para países em todos os níveis de desenvolvimento. Dentre essas, destacam-se: cuidados de saúde às mães e aos recém-nascidos; cuidados de saúde aos idosos; eventos adversos (EA) relacionados a erros de medicação; frágil cultura de segurança, voltada ao processo de responsabilização pelo erro; competências e habilidades inadequadas entre profissionais de saúde; infecções associadas ao cuidado de saúde (WHO, 2009).

Segundo a OMS, “segurança do paciente é a redução, a um mínimo aceitável, do risco de um dano desnecessário associado ao cuidado de saúde”.

Vale ressaltar que minimamente aceitável refere-se ao conhecimento corrente, descobertas disponíveis e ao contexto no qual o cuidado é dispensado (WHO, 2010).

Nas unidades hospitalares, a segurança na terapia medicamentosa merece enfoque especial, visto que a combinação de múltiplas drogas, gravidade e instabilidade dos pacientes, e às vezes total dependência dos mesmos em relação à equipe multidisciplinar, são fatores que predispõem o paciente a uma maior vulnerabilidade (Melo, 2008). Bater verificou que os riscos existem e sempre existirão, tanto no ambiente hospitalar como em todas as unidades prestadoras de assistência à saúde. Entretanto, os mesmos podem ser evitados mediante adesão dos profissionais da saúde a práticas seguras (Fernando et al, 2016).

Em 01 de abril de 2013, com o objetivo de monitorar e prevenir danos na assistência à saúde no Brasil, o Ministério da Saúde cria o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) instituindo-o através da Portaria 529/2013 (PNSP, 2013). A Portaria MS/GM nº 529/2013, no artigo 3º, define como objetivos específicos do PNSP: promover e apoiar a implementação de iniciativas voltadas à segurança do paciente, por meio dos Núcleos de Segurança do Paciente nos estabelecimentos de Saúde; envolver os pacientes e os familiares nesse processo; ampliar o acesso da sociedade às informações relativas à segurança do paciente; produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança do paciente e fomentar a inclusão do tema segurança do paciente no ensino técnico e de graduação e na pós-graduação na área da Saúde (PNSP, 2013).

O PNSP tem quatro eixos: O estímulo a uma prática assistencial segura; o envolvimento do cidadão na sua segurança; a inclusão do tema no ensino; e o incremento de pesquisa sobre o tema. A cultura de segurança do paciente é elemento que perpassa todos esses eixos. Não foi por acaso que a Portaria MS/GM nº 529/2013 dedicou um espaço para transcrever o conceito de cultura de segurança do paciente da OMS (WHO, 2009).

A Portaria MS/GM nº 529/2013 estabelece que um conjunto de protocolos básicos, definidos pela OMS, deva ser elaborados e implantados: prática de

higiene das mãos em estabelecimentos de Saúde; cirurgia segura; segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos; identificação de pacientes; comunicação no ambiente dos estabelecimentos de saúde; prevenção de quedas; úlceras por pressão; transferência de pacientes entre pontos de cuidado; e uso seguro de equipamentos e materiais. Esses protocolos são os recomendados pela OMS, quer nos desafios globais – prática de higiene das mãos em estabelecimentos de Saúde; cirurgia segura, quer nas chamadas soluções de segurança para o paciente – medicamentos com nomes e embalagens semelhantes; controle de soluções eletrolíticas concentradas; garantia da medicação correta em transições dos cuidados (conciliação medicamentosa); identificação do paciente; comunicação correta durante a transmissão do caso (Ministério da Saúde, 2014)

2.2. Evento Adverso a Medicamentos

Erros de medicação representam uma realidade de certa forma comum e ocasionam sérias complicações para os pacientes e para a organização hospitalar. Levando em consideração a assistência prestada aos clientes hospitalizados, repercutem negativamente nas avaliações institucionais (Silva, 2007; Oliveira 2010).

Quando é mensurado o impacto negativo dos Eventos Adversos evitáveis relacionados a medicamentos, torna-se relevante que sejam identificados a natureza e os determinantes dos erros de medicação em hospitais. Esses erros podem acontecer durante as diversas fases do processo de utilização de medicamentos e os erros de prescrição são os mais graves entre eles, com significativa frequência em pacientes hospitalizados (Aronson, 2009).

Evento Adverso a medicamento foi definido pela Organização Mundial de Saúde como qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento (Mycyk, 2005).

Os eventos adversos relacionados a medicamentos podem levar a importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões

econômicas e sociais (Otero, 2000) . Dentre eles, os erros de medicação são ocorrências comuns e podem assumir dimensões clinicamente significativas e impor custos relevantes ao sistema de saúde (Barber, 2003).

Os estudos Harvard Medical Practice Study I e II, marcantes e pioneiros na área de segurança do paciente, mostraram que os eventos adversos relacionados à assistência são comuns e inesperadamente altos em hospitais norte-americanos, acarretando danos permanentes e mortes (Brennan, 1991). Os EA mais frequentes relacionados aos medicamentos foram registrados no Harvard Medical Practice Study II, sendo uma parte considerável deles evitável (Leape, 1991).

Um dos obstáculos encontrados para o estudo e prevenção de erros de medicação é a falta de padronização e a multiplicidade da terminologia utilizada para classificar essas falhas. Esta situação prejudica a comparação entre os estudos sobre o tema e retarda o conhecimento epidemiológico sobre o assunto (Yu, 2005).

A identificação de EA contribui para o dimensionamento dos erros e falhas ocorridos nos processos de cuidar e é informação valiosa para avaliar a segurança do paciente e da qualidade do cuidado prestado (Frederico, 2007, Rozich, 2003).

A ocorrência de um EA não significa obrigatoriamente que houve erro no cuidado com o paciente. Pacientes podem sofrer danos inerentes ao cuidado de saúde que não podem ser evitados (p. ex., efeito colateral decorrente do tratamento quimioterápico). Já o EA evitável representa o dano ao paciente que está associado a uma falha ativa ou a uma condição latente, ou mesmo a uma violação de normas e padrões (Reason, 2000; Nascimento, 2010), em ambas as definições o conceito de dano é o ponto central da caracterização do evento adverso.

2.3. Medicamentos de Alta Vigilância (MAV)

Os Medicamentos de Alta Vigilância (MAV) são aqueles que possuem risco aumentado de provocar danos significativos aos pacientes em decorrência de falha no processo de utilização. Os erros que ocorrem com esses medicamentos

podem não ser os mais frequentes, porém suas consequências tendem a ser mais graves, podendo ocasionar lesões permanentes ou a morte (Cohen, 2006).

Algumas classes terapêuticas apresentam características que fazem com que todos os medicamentos nela pertencentes sejam considerados perigosos. Por isso, esses medicamentos são incluídos como “classe” nas listas que relacionam os MAVs. Outras classes contêm apenas um ou alguns medicamentos considerados perigosos, seja por suas características intrínsecas de risco, por serem medicamentos que aparecem com elevado registro de erros nos bancos de notificação, ou por levarem a erros com elevado risco de ocasionar danos sérios aos pacientes; esses entram nas listas de MAVs como medicamentos específicos (ISMP, 2015).

Winterstein et al. (2002), analisando Eventos Adversos relacionados a medicamentos (EAM) que aconteceram em hospital da América do Norte de 1994 a 2000, informaram que somente três classes de medicamentos foram responsáveis por 50% dos eventos que podem ser prevenidos. Essas três classes de medicamentos são MAVs e as situações observadas foram as seguintes:

- Anticoagulantes: overdose ou monitoramento e ajustes insuficientes acarretando episódios hemorrágicos;
- Opiáceos: overdose ou falhas nos ajustes em relação às interações e antagonistas, estando esses eventos associados à sonolência e à depressão respiratória;
- Insulinas: dose e monitoramento inadequados associados à hipoglicemia.

A heparina, que é classificada como MAV, ao longo dos anos, tem sido associada a altas taxas de erros e está entre os dez medicamentos mais frequentemente relatados em notificações de erros com danos provocados em pacientes nos Estados Unidos (Classen et al, 2010). Entre 1999 e 2002, a heparina ocupou os primeiros lugares nos registros de erros graves (4,5% a 5,5%) e, em 2002, foi responsável por 9,5% dos erros que causaram lesões nos pacientes (Niccolai, 2004).

Em estudo realizado em 2007 no estado de Minas Gerais, mostrou que 90% dos erros com MAV avaliando prescrições se concentraram em nove medicamentos, entre os quais a heparina, fentanil e midazolam. A heparina foi o MAV que originou mais erros, sendo mais frequentes a omissão da forma

farmacêutica e da concentração, a pouca legibilidade e a concentração incompleta (Rosa, 2009).

No mesmo estudo observou-se que a heparina ampola e o midazolam foram responsáveis pela maioria dos erros relacionados à concentração. Verificou-se tendência à omissão da forma farmacêutica quando a heparina e o fentanil eram prescritos, pois juntos, originaram a quase totalidade dos registros assim classificados. Para o fentanil os erros mais freqüentes foram omissão da forma farmacêutica, da concentração, da via de administração e medicamento pouco legível e para o midazolam os problemas estavam relacionados principalmente à omissão da concentração, concentração duvidosa e medicamento pouco legível. Ressaltam-se também os erros observados na prescrição do cloreto de potássio injetável: taxa de infusão duvidosa, medicamento pouco legível, concentração duvidosa, falta via de administração, concentração incompleta, omissão da concentração e via de administração pouco legível/duvidosa (Rosa, 2009).

De acordo com pesquisa feita em hospital-sentinela brasileiro, foram analisados os relatos da equipe de enfermagem nos prontuários médicos e verificou-se que 93,9% desses relatos eram relacionados a eventos adversos a medicamentos (EAM). Foi ainda demonstrado que o sistema de utilização de medicamentos e a notificação de erros de medicação possuem muitas falhas. Os MAVs foram responsáveis por 37% dos erros de medicação, ressaltando a importância de serem implantadas medidas de prevenção dirigidas a esse tipo de medicamento (Silva, 2011).

Em estudo realizado em um Hospital Escola em Goiás foi investigado a prática da prescrição de medicamentos de alto risco e sua relação com a prevalência de erros de medicação em ambiente hospitalar. Os erros de prescrição foram classificados como de redação ou decisão, sendo avaliada a influência do tipo de prescrição na ocorrência de erros. No total de 7.148 medicamentos de alto risco prescritos, foram observados 3.177 erros, sendo mais frequente a omissão de informação (86,5%). Os erros se concentraram principalmente nos medicamentos heparina, fentanil e midazolam. Os pesquisadores recomendam a padronização no processo de prescrição e o emprego da prescrição informatizada (Silva, 2011).

Conforme Aspden et al (2007), as recomendações com maior evidência científica para a prevenção de erros de medicação em hospitais são: adoção da prescrição eletrônica com o devido suporte clínico, inclusão de farmacêuticos nas visitas clínicas, viabilização de contato com farmacêuticos durante 24 horas para solucionar dúvidas em relação a medicamentos, e presença de procedimentos especiais e protocolos escritos para o uso de MAV (Aspden, 2007). Esta última medida poderá prevenir parte considerável dos erros com medicamentos de alto risco (Leape, 1991; Frederico, 2007).

As recomendações para prevenção de erros de medicação envolvendo MAVs são baseadas em três princípios: (1) reduzir a possibilidade de ocorrência de erros; (2) tornar os erros visíveis; e (3) minimizar as consequências dos erros. Tais princípios orientam o desenvolvimento de estratégias para redução de erros envolvendo esses medicamentos, que devem estar fundamentadas na simplificação e padronização de procedimentos (Cohen, 2006).

Para se implantar um programa para prevenção de erros de medicação, um dos grupos de medicamentos prioritários nessa escolha é o dos MAVs. Por serem medicamentos de alto risco, devem ser embalados, armazenados, prescritos e administrados de forma diferente, visando evitar erros que possam culminar em sérios danos aos pacientes (Cohen, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brasil. Resolução RDC nº 04 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília (DF): MS; 2009.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletins Informativo - Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. 2013. Disponíveis em: <http://www.Anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/junho/odulo%201%20-%20Assistencia%20Segura.pdf>.

Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. Br J Clin Pharmacol, London, v. 67, n. 6, jun. 2009.

Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Preventing medication errors. Quality Chasm Series (Hardcover). Washington: National Academies Press; 2007.

Auckley D et al. Suspected Osa in Hospitalized Patients: Prevalence and Potential for Adverse Events. Sleep, v. 33, 2010.

Barber N, Rawlins M, Dean Franklin B. Reducing prescribing error: competence, control, and culture. *Qual Saf Health Care*. 2003.

Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991.

Cano FG.; Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cadernos De Saude Publica*, v. 25, 2009.

Cassiani SHB. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. *Rev Bras Enferm*. 2005.

Classen DC, Jaser L, Budnitz DS. Adverse drug events among hospitalized Medicare patients: epidemiology and national estimates from a new approach to surveillance. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, v. 36, n. 1, p. 12-21, 2010.

Cohen MR, Proulx SM, Crawford, SY. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthc Risk Manag*. 1998.

Cohen MR et al. High-alert medications: safeguarding against errors. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2006.

Cohen MR. Causes of medication errors. Washington: American Pharmaceutical Association, 2006.

Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthcare Risk Manag*, v. 18, n. 11998.

Dormann H. et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *Journal of Internal Medicine*, v. 255, 2004.

Federico F. Preventing harm from high-alert medications. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007.

Fernandez-Carrion F et al. Withdrawal syndrome in the pediatric intensive care unit. incidence and risk factors. *Med Intensiva*, 2012.

Fernando FSL de, Almeida MTG de, Oliveira KA de et al. Segurança do paciente: análise reflexiva. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. Recife, v. 10, 894-902, 2016.

Gi Mendes FRE et al. Influência da redação da prescrição médica na administração de medicamentos em horários diferentes do prescrito. *Acta Paul. Enferm*. 2009.

Hakkarainen KM. et al. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*, v. 35,

2012.[

Hohagen F, Rink K, K  ppler C. Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, v. 242, 1993.

IHI. Institute of Healthcare Improvement – Campanha 5 Milhões de Vidas. Disponível em: < [http:// www.ihi.org/IHI/Programs/Campaign/](http://www.ihi.org/IHI/Programs/Campaign/)>. Acesso em: 04 nov. 2014.

IHI. Global Trigger Tool for Measuring Adverse, 2014. [página da Internet]. [acessado 2014 dezembro 06]. Disponível em: <http://www.ihi.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>.

ISMP. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Boletim 4. Volume 3. ISSN: 2317-2312. Setembro de 2015.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Editors). Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To Err is Human: building a safer health care system. Washington DC: National Academy Press; 2000. Disponível em <<http://www.nap.edu/books/0309068371/html>> (acessado em 22/Jun/09).

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press; 2001.

Kvasz M. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Critique of a Meta-analysis. Medscape General Medicine, v. 2, 2000.

Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med. 1991;324(6):377-84.

Melo ABR, Silva LD. Segurança na Terapia Medicamentosa: uma Revisão Bibliogr  fica. Esc Anna Nery Rev Enferm 2008 mar; 12 (1): 166 – 72.

Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DLB, Paulsen L, Ide B, Meier CR, et al. Systematic Review of Medication Safety Assessment Methods. American Journal of Health-System Pharmacy. 2011;68(3):227-40.

Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J. Hospital wide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. Am J Health Syst Pharm. 2005; 62: 1592- 595.

Nascimento N, Travassos C. O erro médico e a viola  o às normas e prescrições em saúde: uma discussão teórica na área de segurança do paciente. Physis. 2010;20:625–51.

Nascimento NB, Travassos CMR. O erro médico e a viola  o às normas e prescrições em saúde: uma discussão teórica na área de segurança do paciente. Physis 2010; 20(2):625-51.

Niccolai CS, Hicks RW, Oertel L, Francis JL. Heparin Consensus Group. Unfractionated heparin: foc

SDMSSDus on a high-alert drug. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(8 Pt 2):146S-155S. DOI: 10.1592/phco.24.12.146S.36107.

Ninan B, Wertheimer AI. Withdrawing Drugs in the U.S. Versus Other Countries. *Innovations in pharmacy*, v. 3, 2012.

Oliveira ML, Luppi CHB, Alves MVMFF. Revisão bibliográfica: erros em medicação e abordagem dos enfermeiros. *Saúde Coletiva* 2010;07 (37):20-23.

Otero MJ, Domínguez AG. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm. Hosp.* 2000;24(4):258-266.

Pintor-Marmol A. et al. Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v., 2012.

Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Portaria 529, Brasil, 2013. [página da Internet] [acessado em 2014 dezembro 06]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta2/portaria- sgm-n-529-de-01-04-2013.pdf>.

Proqualis/Icict/Fiocruz. (s.d.). Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente. Disponível em: <http://proqualis.net/>. Acesso em 10 de janeiro de 2016.

Reason J. Human error: models and management. *BMJ*. 2000;320:768–70.

Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, Neiva HM, Boguthi T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev. Saúde Pública* vol.43 n.3 São Paulo May./Jun. 2009 Epub Apr 17, 2009.

Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(3): 194-200.

Ruciman WB, Hibbert P, Thomp R, Van Der Schaaft T, Sherman H, Lewalle P. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. *Int J Qual Health Care*. 2009; 21(1):2-8.

Silva BK. Erros de medicação: condutas e propostas de prevenção na perspectiva da equipe de enfermagem. Acesso e utilização de fórmula infantil e alimentos entre crianças nascidas de mulheres com HIV/AIDS. *Rev Eletrônica Enferm*. 2007;9(3):712-23.

Silva AEBC et al. Adverse drug events in a sentinel hospital in the State of Goiás, Brazil. *Rev Latino-Am Enfermagem*, v. 19, n. 2, p. 378-386, Mar./Apr. 2011.

Silva AEBC. Segurança do Paciente: Desafios para a Prática e a Investigação em Enfermagem. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2010. 12:(3):422.

Sousa P, Furtado C, Reis V. Patient safety research: a challenge for public health. In: Ovretveit J, Sousa P (Orgs.). Quality and safety improvement research network (QIRN). Escola Nacional de Saúde Pública and MMC Karolinska Institutet, Lisboa 2008; 45-56.

The ISMP's List of High-Alert Medications. <http://ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Accessed November 18, 2011.

WHO, World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge: 2005-2006. WHO, 2005.

Winterstein AG et al. Identifying clinically significant preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. Am J Health-Sys Pharm, v. 59, n. 18, p. 1742-1749, sep. 2002.

World Health Organization (WHO). Global Priorities for patient safety research, 2009. [página na Internet]. [acessado 2011 jun 20]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/research/priorities>.

World Health Organization. Patients for Patient Safety Programme.[on-line] 2001 [citado 2 abr 2006]. Disponível em http://www.who.int/patientsafety/patients_for_patient/DVD_Support_Document.pdf.

World Health Organization. The conceptual framework for the international classification for patient safety version 1.1 final technical report, 2010. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_chapter1.pdf>(acessado em 22/set/10).

World Health Organization. World alliance for patient safety: forward programme 2006-2007. Geneva; 2006 [citado 2007 dez 29]. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/en>.

World Health Organization: World Alliance for Patient Safety, Taxonomy: The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety: final technical report. Genebra; 2009.

Yu KH, Nation RL, Dooley MJ. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? Qual Saf Health Care. 2005;14(5):358-63. DOI: 10.1136/ qshc.2005.014159.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o perfil de segurança dos Medicamentos de Alta Vigilância (MAV) em hospitais por meio de ensaios clínicos randomizados.

3.2. Objetivos específicos

- Fazer o levantamento e síntese crítica dos trabalhos publicados que investigaram os eventos dos MAVs por meio de uma Revisão Sistemática;
- Identificar os tipos de eventos adversos descritos na literatura com os MAVs;
- Identificar estratégias que reduzam os danos encontrados na literatura relacionados a medicamentos de alta vigilância.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada em sete etapas, adaptando as recomendações da Cochrane Handbook: (1) formulação da pergunta, (2) localização e seleção dos estudos, (3) avaliação crítica dos estudos, (4) coleta de dados (5) análise e apresentação de dados, (6) interpretação dos resultados e (7) aperfeiçoamento e atualização.

4.1. Formulação da Pergunta

A fim de orientar a formulação da questão de pesquisa, a pergunta foi estruturada segundo os componentes do acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos:

P – população: pacientes em uso de Medicamentos de Alta Vigilância (MAV) e hospitalizados.

I – intervenção: eventos adversos descritos.

C – controle: pacientes que não estão em uso de MAVs versus os que estão em uso desses medicamentos.

O – desfecho: Eventos adversos graves descritos.

4.2. Localização dos estudos

Foi realizado busca ativa de informações por meio das bases de dados COCHRANE, LILACS, SCIELO, SCOPUS, PUBMED/MEDLINE e WEB OF SCIENCE, sem delimitação de tempo.

Os termos utilizados foram definidos a partir de consultas na enciclopédia de vocabulário controlado National Library of Medicine's, por meio de Medical Subject Headings (MeSH) e pelo vocabulário estruturado e trilingue DeCS (Descritores em Saúde). Ambos, tratam-se de um conjunto de termos denominados descritores e estão dispostos em uma estrutura hierárquica que permite a realização da pesquisa em vários níveis de especificidade. Dessa maneira, a estratégia de busca incluiu os seguintes descritores MeSH/DeCS:

“Patient safety”, “Medication errors” e “Hospital” e outro termo não-MeSH/ DeCS também utilizado foi: “High Alert Medications” ou “Dangerous Drugs” em diferentes combinações. As estratégias de busca seguiram os protocolos de busca de cada base de dados, alterando as palavras, quando necessário.

4.2.1. Seleção dos estudos

Em todas as etapas de seleção desta revisão foram aplicados alguns critérios de inclusão previamente estabelecidos, como: (i) todos os trabalhos deviam se tratar de ensaios clínicos; (ii) o estudo poderia estar em língua portuguesa, espanhola ou inglesa; (iii) o estudo deveria tratar sobre pacientes no uso de medicamentos de alta vigilância, (iv) artigos completos disponíveis em bancos de dados. É importante salientar que o critério de seleção incluindo apenas ensaios clínicos randomizados nesta revisão se deu pelo alto grau de evidência clínica desse tipo de estudo para efetividade e segurança dos medicamentos encontrados.

Nesta revisão sistemática foram excluídos artigos teóricos, relatos de casos, resumos de congressos, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios, estudos que focaram na avaliação de ferramentas, como também aqueles que não apresentavam o texto completo disponível e que não foi possível busca-lo por nenhuma das tentativas realizadas (contato direto com autor, e/ou tentativa de busca em bases internacionais por meio da parceria que a Biblioteca Central de Saúde do Hospital Universitário tem com esses bancos de dados).

Dois revisores (M.S.M) e (G.A.A.D) de forma independente, ambos farmacêuticos, um especialista em farmácia hospitalar e outra doutora em ciências da saúde respectivamente, extraíram os dados relevantes dos artigos a fim de investigar os dados considerados importantes para a análise dessa revisão, no mesmo ano e local da pesquisa. Informações foram obtidas sobre o delineamento do estudo, local de execução da pesquisa, número de participantes incluídos, critérios de inclusão e exclusão, bem como os principais resultados e limitações descritas pelos autores.

Os revisores conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes,

posteriormente resumos e por fim texto completo. Possíveis discrepâncias foram analisadas e julgadas por um terceiro avaliador, exceto a última etapa que foi avaliada por consenso entre os dois primeiros revisores. Os artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados foram considerados apenas uma vez.

4.3. Avaliação crítica dos estudos e coleta de dados

A Elegibilidade dos artigos foi avaliada conforme Ficha Clínica adaptada pelo revisor principal conforme declaração PRISMA e critérios de inclusão/exclusão descrito anteriormente, de acordo com Anexo 1.

Os artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão para extração de dados foram cuidadosamente analisados em relação às seguintes variáveis: (1) A localização geográfica e definição dos estudos; (2) O desenho do estudo; (3) Riscos eminentes descritos; (4) O tamanho da amostra; (5) Limitações descritas na literatura avaliada e (6) Principais resultados encontrados.

As discrepâncias observadas na análise do corpo dos artigos foram resolvidas por consenso entre os revisores.

4.4. Análise e apresentação dos dados

Os artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão para extração de dados foram cuidadosamente analisados em relação às seguintes variáveis: localização geográfica, ano do estudo, tipos de pacientes, eventos clínicos, grupo suscetível, desfecho clínico, limitações descritas e os principais resultados.

4.5. Interpretação dos resultados

A qualidade dos estudos foi avaliada de acordo com a declaração PRISMA. O instrumento trata das diretrizes metodológicas e elaboração de revisão sistemática e metanálise para ensaios clínicos randomizados (Moher, 2009).

O cálculo do grau de concordância entre avaliadores nas etapas apresentadas foi realizado através do programa Bio Estat versão 5.3, por meio da análise de duas amostras relacionadas.

REFERÊNCIA

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados identificou 1717 artigos, que após exclusão dos trabalhos repetidos identificou 427 títulos, dos quais foram selecionados 53 resumos considerados potencialmente relevantes. Após a avaliação destes, 25 foram selecionados para leitura do texto completo. O grau de concordância entre os dois avaliadores foi considerado bom na primeira e segunda etapas, respectivamente, ($k = 0.898$, $p < 0.0001$) e ($k = 0.7115$, $p = 0.0017$).

O Kappa trata-se de um teste estatístico não-paramétrico destinado a comparar as proporções da mesma variável mensurada a nível nominal em duas ocasiões distintas. Testa-se a reprodutibilidade dos resultados, no sentido de haver ou não concordância nas proporções observadas nos diferentes períodos.

Após a leitura e avaliação dos trabalhos selecionados, somente sete artigos atenderam aos critérios de elegibilidade conforme metodologia PRISMA adaptada pelos revisores para o trabalho. Destaca-se que para todos os artigos que não forneciam o texto completo foram realizadas tentativas de obtenção dos mesmos por meio de contato direto com o autor e pelo Programa de Comutação Bibliográfica do Instituto Brasileiro de Ciência e Tecnologia (IBICT-Comut). A Figura 1 ilustra o processo de seleção e o número de artigos excluídos e incluídos a cada fase da busca e seleção dos artigos.

INSERIR FIGURA 1

Em relação à qualidade dos estudos, estes foram avaliados de acordo com os critérios de adequação propostos pela Escala de Jadad (Jadad et al, 1996) onde foram classificados seis com alta qualidade metodológica e apenas um foi avaliado como baixa. Apenas um artigo descreveu falha no processo de realização de estudo de forma duplo-cega, outros três não discriminaram. A Tabela 1 mostra a distribuição de qualidade dos estudos.

INSERIR TABELA 1

As limitações identificadas baseiam-se no número reduzido de pacientes, identificadas em um artigo (14,8%), alguns autores descreveram que a dificuldade foi reduzir viés no estudo mesmo quando a análise do estudo era realizada de forma “duplo-cega”, descrito em apenas um estudo. Somente um artigo descreveu as limitações do próprio trabalho, sugerindo a realização de um estudo prospectivo e randomizado e em quatro estudos não foram relatados nenhum tipo de limitação.

Foi observado ainda que apenas um dos estudos realizou ensaio randomizado em crianças; de forma semelhante ocorreu de apenas um estudo ter sido realizado com pacientes psiquiátricos. Um dos estudos foi realizado simultaneamente em mais de um centro de pesquisa, caracterizando-o como multicêntrico. A Tabela 2 descreve toda a caracterização dos estudos selecionados.

INSERIR TABELA 2

Com relação aos Medicamentos de Alta Vigilância (MAV's), apenas 11 foram identificados na literatura com potenciais eventos graves. Os mais citados foram a varfarina (22,2%), ciclofosfamida (22,2%) e ciclosporina (22,2%). Estes resultados são mostrados na Tabela 3 que ilustra a descrição dos eventos relacionados aos medicamentos encontrados na revisão.

INSERIR TABELA 3

Dois estudos avaliaram o uso da ciclofosfamida, sendo um em crianças e outro em adultos, ambos com a doença Anemia Aplásica Grave, porém o segundo foi comparado com o medicamento ciclosporina e a ciclosporina sozinha com globulina anti-timótico (ATG), esta trata-se de um imunossupressor que produz depleção de linfócitos, reconhecendo a maioria das moléculas envolvidas na cascata da ativação de linfócitos T reduzindo rejeição aos transplantes. No estudo com crianças em uso de ciclofosfamida, foram observados que cinco pacientes foram acometidos por infecção descontrolada, em seis confirmaram infecções fúngicas documentadas e nove morreram.

Os pacientes com essa associação (ciclofosfamida+ciclosporina) precisavam de mais tempo de recuperação pela Neutropenia apresentada, além de necessitarem de tratamento com antibióticos+Anfotericina B e mais transfusões de glóbulos vermelhos. O estudo demonstra ainda que a ciclosporina sozinha pode ter efeito antifúngico potencialmente benéficos.

O estudo comparando a ciclofosfamida, ciclosporina e ATG, observou-se após um acompanhamento médio de 2,2 anos que a recidiva ocorreu em dois pacientes e anomalias citogenéticas (incluindo monossomia 7) foram observados em quatro pacientes. Quatro pacientes do grupo ciclofosfamida desenvolveu infecções fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar em dois), dois outros pacientes no grupo da ciclofosfamida foram confirmados de infecções fúngicas pulmonar e foram tratados em conformidade, um morreu. Ao todo, seis pacientes tratados com ciclofosfamida ou desenvolveram a doença fúngica invasiva ou morreram no prazo de três meses.

Em uma Revisão Sistemática foi avaliado o uso do medicamento Haloperidol, utilizado em pacientes psiquiátricos sendo observado seu uso sozinho e associado com o antiemético prometazina (ambos intramuscular), onde foram observados alguns desfechos clínicos, descritos a seguir: Desfecho primário na proporção tranquilo ou dormindo por 20 minutos; Secundário os resultados estavam a dormir por 20 minutos; Tranquilo ou dormindo por 40, 60, e 120 minutos; Contidos fisicamente ou dado medicamentos adicionais dentro de 2 horas; Eventos adversos graves; Outro episódio de agitação ou agressão; Adicional visita do médico durante as 24 horas subsequentes; Antipsicótico carga global nas primeiras 24 horas e ainda em hospital depois de 2 semanas (Huf et al,

2009).

É possível observar na Tabela 3 que em termos absolutos, 17% dos pacientes eram mais tranquilos ou dormindo após 20 minutos de administração do haloperidol com prometazina ao comparar no grupo intramuscular haloperidol sozinho. Eventos adversos foram relatados para 12 pessoas, sendo que duas pessoas tiveram convulsões (um paciente sob o uso de haloperidol associado à prometazina e outro paciente sobre o uso haloperidol sem nenhuma associação descrita). Além disso, nove pessoas que tinham distonia aguda foram atribuídas ao haloperidol sozinho e uma pessoa teve ambos os eventos adversos (distonia e convulsão) também com o haloperidol sozinho.

Pacientes com etiologia isquêmica de insuficiência cardíaca foram avaliados para uso de ivabradina e digoxina com relação aos seus eventos clínicos mais graves: dispnéia e alteração da frequência cardíaca, onde a digoxina demonstrou uma redução de 95% na ocorrência de eventos adversos em relação a ivabradina.

Tanto a ivabradina como a digoxina tiveram efeitos positivos sobre a dispnéia, mas a digoxina foi estatisticamente mais efetiva e seus eventos adversos foram irrelevantes. É importante salientar que o número de pacientes do referido estudo é pequeno e por isso não houve como avaliar a mortalidade.

Em um dos estudos foi utilizado um inibidor de trombina oral para estudos de Fibrilação Atrial (FA), onde 7329 pacientes com FA em risco moderado a elevado foram randomizados para o tratamento preventivo de tromboembolismo, quer com varfarina ou o inibidor direto da trombina via oral o ximelagatran. Foi avaliado nesse estudo, principalmente a mortalidade dos pacientes. Onde 255 mortes ocorreram ao longo de 6047 pacientes/ano para usuários digitais e 141 mortes ao longo de 5300 doentes/ano para os não usuários.

Em outro estudo, randomizado prospectivo de cluster, todos os pacientes internados em duas unidades de medicina ou duas unidades de cardiologia, que receberam pelo menos uma dose de varfarina na internação foram estudados. A referida pesquisa, projetou principalmente a avaliação do impacto dos protocolos de cuidado com pacientes em uso de anticoagulantes (PDAS) aperfeiçoando a transição de pacientes internados para os cuidados ambulatoriais para garantia de segurança do paciente. O estudo trouxe evidências na redução de eventos e melhoria na segurança do paciente quando há uma equipe multiprofissional

realizando a gestão da segurança nos pacientes avaliados.

Dentre os artigos selecionados, um avaliou o uso da morfina (um analgésico opióide não seletivo, normalmente utilizado em pacientes pós cirúrgicos e seu uso pode trazer náuseas, vômitos, sedação e possível depressão respiratória), comparando com seu metabólito ativo (M6G-Glicurônio) sendo constatado que este provoca menos eventos clínicos graves.

O resultado do parâmetro principal (náuseas/vômitos) mostrou uma diferença de 27% entre tratamentos de Morfina e M6G, que é comparável à redução de 26% do risco relativo associado a administração de anti-emético. O M6G tem um início de analgesia mais lento que a morfina, apesar de necessitar de uma quantidade menor para produzir conforto no paciente em comparação com a Morfina, o estudo sugere que isso pode estar relacionada a passagem mais lenta da M6G pela barreira hematoencefálica.

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática apontou reduzido número de ensaios clínicos desenvolvidos com Medicamentos de Alta Vigilância (MAV's) em pacientes internados em hospitais, o que restringiu a comparação entre os estudos. Porém, os dados levantados nesse trabalho ressaltam a necessidade de maior discussão sobre o tema, pois das 19 classes de medicamentos e 13 medicamentos específicos de MAV descritos pelo Instituto de Práticas Segura com Medicamentos (ISMP) no Brasil para uso hospitalar, foram encontrados apenas 11 medicamentos distribuídos em seis classes.

A seleção dos artigos é uma etapa crítica na determinação da qualidade de uma revisão. Os resultados encontrados nas duas fases em que o teste kappa foi utilizado sugerem que os avaliadores estavam cientes dos critérios de avaliação durante a seleção dos artigos, já que a concordância foi categorizada como boa em ambas as avaliações.

Os dados apresentados na Tabela 1 apresentam uma síntese panorâmica de todos os estudos incluídos, bem como avaliação de sua qualidade por meio de uma escala: Escala de Jadad (Jadad et al, 1996). A escala é aplicada em ensaios clínicos e analisa três critérios: randomização, cegamento e razões para perda ou exclusão de participantes (quando houver). A escala varia de 0 a 5, sendo considerados como de alta qualidade aqueles que obtêm pontuação igual ou

acima de 3 (Jadad et al, 1996).

Como já supracitado, a referida revisão apontou dois estudos que avaliaram o uso da ciclofosfamida, sendo um em crianças e outro em adultos, ambos com portadores de Anemia Aplásica Severa (AAS), foi observado para tanto em outro estudo que as crianças têm resultados mais favoráveis em comparação a pacientes mais velhos com o mesmo agravo tratados com terapia imunossupressora (uso de ciclosporina), as taxas de resposta são maiores e a sobrevida geral entre as que tiveram resposta é excelente nessa faixa etária (Scheinberg P, 2008).

Em pesquisa realizada em 2014 cujo objetivo foi avaliar tratamento com ciclosporina e ATG em crianças com Anemia Aplásica Severa, observou que a taxa de resposta geral em seis meses foi de 34,6%, onde três pacientes responderam entre seis e 12 meses, resultando em uma taxa de resposta de 46,2% nesse período de tempo. A incidência acumulada de recorrência foi de 26,5% em cinco anos. A incidência acumulada de evolução clonal foi de 8,3%. As duas evoluções clonais ocorreram em pacientes sem resposta, que adquiriram um cariótipo com monossomia 7 e vieram a óbito devido a complicações infecciosas. A sobrevida geral em cinco anos foi de 73,6%. Houve quatro óbitos por complicações da doença (septicemia) e dois secundários à evolução clonal (Garanito et al, 2014).

As infecções fúngicas são a principal causa de morte para portadores de Anemia Aplásica Severa (AAS), no entanto, hemorragia, evolução para doença clonal (síndromes mielodisplásicas [SMDs], leucemia e hemoglobinúria paroxística noturna [PNH]) e sobrecarga de ferro transfusional são outras causas de morbidade e mortalidade severa. AAS pode afetar todas as idades, mas é mais comum em crianças e adultos jovens, no entanto drogas imunossupressoras adicionais são adicionadas ao tratamento / CsA plataforma ATG com a esperança de diminuir a recidiva da doença clonal e secundário, mas até agora nenhuma melhoria no resultado foi observada. (Brodsky et al, 2016).

Após a terapia com ciclosporina e ATG, Rosenfeld et al relataram 55% de sobrevivência global aos 7 anos; em pacientes com AAS, 12 de 48 pacientes morreram dentro de 3 meses após o tratamento comparado com 3 de 74 pacientes com a apresentação do número de neutrófilos superior a 109. Apenas

dois dos 31 participantes (6,5%) recaíram, um destes doentes alcançou uma contínua segunda remissão após um segundo curso de terapia. Síndromes Mielodisplásicas (MDS) / leucemia é a doença clonal secundário mais temido a evoluir a partir anemia aplástica, com monossomia 7 sendo a anormalidade cromossômica mais comum a surgir nestes patients (Rosenfeld S, 2003).

A pesquisa de Garanito e colaboradores observou a sobrevivência global pelos 24 pacientes virgens de tratamento incluídos no trabalho para AAS em sua série que foi de 96%, com a única morte ocorrendo a 18 meses após a dose elevada de ciclofosfamida. Além disso, apenas um dos 44 virgens de tratamento pacientes morreram nos primeiros 3 meses após o tratamento. Assim, as propriedades mielossupressores de doses elevadas de ciclofosfamida não pareceu influenciar a mortalidade precoce, No mesmo grupo, 2 pacientes desenvolveram Síndromes Mielodisplásicas: um com citogenética normal e um com monossomia 7. As recidivas ocorrem em até 40% dos doentes tratados com ATG / CsA. A vantagem potencial de doses elevadas de ciclofosfamida sobre ATG / CSA é que a maioria das respostas são e concluir que a resposta não é dependente da administração continuada de drogas imunossupressoras; mais de 40% de todos os pacientes virgens de tratamento alcançou uma CR, e nenhum tem recaída ou doença clonal secundário desenvolvido.

Em outro estudo, foi avaliado que o risco para distúrbios clonais de recaída ou secundárias em tratamentos em pacientes com AAS é baixa após doses elevadas de ciclofosfamida. Dentro de um estudo piloto inicial de doses elevadas de ciclofosfamida, 7 de 10 pacientes responderam ao tratamento e não houve recaída ou uma doença clonal secundária adquirida. A toxicidade de dose elevada de ciclofosfamida também foi maior neste grupo (iniciantes) com um início taxa de mortalidade de 17% e um risco de 44% para infecções fúngicas invasivas neste grupo. (Brodsky et al, 1996).

Nesse trabalho foi encontrado um estudo que avaliou pacientes com etiologia isquêmica de insuficiência cardíaca que foram avaliados para uso de ivabradina e digoxina com relação aos seus eventos clínicos mais graves, para tanto em pesquisa realizada por Gheorghiad e colaboradores (2013) sobre mortalidade de pacientes com Fibrilação Atrial (FA) em uso prévio ou inicial de

digoxina mostrou que as causas de mortalidade ocorreram em 14 e 13% dos pacientes recebendo combinados tratamentos e não recebendo digoxina como uma terapia inicial, respectivamente. A associação de digoxina com mortalidade total manteve-se inalterada quando responderam por cartas, o referido medicamento não tinha associação com a mortalidade em todos os meses de acompanhamento (Gheorghiade et al, 2013).

No mesmo estudo, a Digoxina não teve associação com efeitos de mortalidade cardiovasculares ou não entre os pacientes avaliados. Entre os 1780 pacientes compatíveis com base em escores de propensão, uso de digoxina não teve associação com a mortalidade total. Vale ressaltar que o uso desse fármaco, não teve associação com mortalidade total quando usado como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos (Gheorghiade e col, 2013).

Não houve nenhuma evidência de benefício de sobrevivência a digoxina, a taxa de controle em FA e a mortalidade mais elevada no grupo de controle do ritmo era provável devido aos efeitos adversos decorrentes de alguns aspectos do controle do ritmo, tal como interrupção da anticoagulação ou efeitos adversos das drogas anti-arrítmicos. Atualmente, não existem dados a respeito da eficácia da digoxina em FA e não foi encontrada nenhuma evidência de que o uso da digoxina para um controle de taxa de longo prazo foi associado com uma maior mortalidade em pacientes com FA paroxística e persistente (Miyasaka e col, 2006).

O projeto pragmático de um estudo randomizado em psiquiatria emergência é viável e informativo. Com os dados combinados de outros estudos, intramuscular haloperidol e prometazina é agora um bem pesquisado, tratamento de referência segura e eficaz de gestão agressão / violência devido à psicose conforme foi mostrado no estudo incluído nessa revisão.

Em pesquisa realizada por Oliveira, em que se avaliou o uso clínico de antipsicóticos, o mesmo concluiu que houve mais interrupções prematuras do tratamento por falta de eficácia entre os paciente tratados com haloperidol do que naqueles tratados com outros medicamentos da mesma classe e que a interrupção prematura do tratamento, devido a efeitos adversos, foi mais

freqüente nos pacientes tratados com haloperidol do que naqueles tratados com outros antipsicóticos, o uso de anticolinérgicos foi necessário em apenas 15% dos pacientes tratados com olanzapina, em comparação com 49% daqueles tratados com haloperidol (Oliveira, 2000).

Barzegari (2015) em seu estudo que avaliou a comparação do uso de midazolam isolado e associado com a prometazina após sedação e analgesia, mostrou que o início médio de ação para o midazolam é significativamente maior em comparação a combinação midazolam-prometazina, enquanto que a sua duração de efeito não é diferente. Além disso, a frequência de não responder ao tratamento e necessidade de uma dose de resgate é maior no grupo tratado midazolam. No entanto, ambos os tratamentos têm efeitos similares sobre náuseas e vômitos, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e nível de saturação arterial de oxigênio. Portanto, parece que a utilização de uma combinação de midazolam e prometazina não só acelera a indução de sedação, mas também diminui a ausência de resposta ao tratamento e a necessidade de uma dose de resgate (Barzegari et al, 2015).

Mortes relacionadas com opiáceos como a Morfina são a principal causa de morte acidental, com a maioria ocorrendo em pacientes recebendo terapia da dor crônica. Paragem respiratória é a causa habitual de morte, mas os mecanismos que aumentam com o elevado risco de duração do tratamento permanecem obscuros. A administração repetida produz tolerância à analgesia opióide, provocando aumento da dosagem, mas a depressão da ventilação pode não ganhar a tolerância com a mesma intensidade (Emery et al, 2016).

Estudos da década de 1990 mostraram resultados mistos da adição de morfina para bloqueios de nervos periféricos, sugerindo aumento da duração da analgesia (Brazin e col, 1997, Bourke, 1993) e vários estudos que não mostraram nenhum benefício (Flory e col, 1995, Sternlo e col, 1992, Racz e col, 1991). Bourke e colaboradores não conseguiu detectar uma diferença no pós-operatório com escores visuais analógicas, motor, ou duração do bloqueio sensitivo com morfina perineural quando adicionado aos blocos axilares realizados com lidocaína com epinefrina, quando comparado com morfina (IV) (Bourke e col, 1993). No entanto, eles relatam uma redução significativa do

consumo de doses suplementares de opióides (Flory e col, 1995). Racz e col. mostrou que a duração da analgesia com dose de morfina intramuscular (IM) era indistinguível de morfina misturados com anestésico local após cirurgia de mão e antebraço com blocos mistos axilares lidocaína / bupivacaína (Racz e col, 1991).

A revisão de 1997 com opióides administrados perifericamente, que incluiu 26 estudos randomizados controlados e 952 pacientes, 485 dos quais receberam opióides, observou nenhum efeito adverso em qualquer um dos ensaios que possam ser atribuídos à via de administração (Picard e col, 1997). Deve notar-se, no entanto, que muitos ensaios que examinam a administração periférica de opióides relataram efeitos secundários típicos de administração sistêmica, incluindo prurido, náuseas e vômitos (Sabbe e col, 1994).

Em contraste, *in vitro* os estudos mostraram alguns sinais de potencial neurotóxico de opióides. Embora sufentanil e morfina não aumentou a morte celular induzida pela lidocaína em células de neuroblastoma humano, morfina aumento da apoptose induzida pela lidocaína de astrócitos de rato, enquanto que o sufentanil não (Werdehausen e col, 2011).

Em estudo que avaliou ratos que receberam morfina crônica mostrou que os mesmos apresentaram tolerância significativa para sedação e analgesia da morfina (cinco vezes maior ED₅₀). Quando a sedação foi alcançada para todos os animais em um grupo de dose mais baixa (doses eficazes: opióide-tolerantes, 15 mg / kg; opióide-naive, 3 mg / kg), o opióide-tolerantes apresentaram magnitudes semelhantes de ventilação deprimido ($-41,4 \pm 7,0$ %, média \pm DP) e resposta hipercápnic ($-80,9 \pm 15,7$ %) como encontrado por morfina-naive ($-35,5 \pm 16,9$ % e $-67,7 \pm 15,1$ %, respectivamente). Ventilação recuperado devido ao volume corrente sem recuperação da frequência respiratória ou sensibilidade hipercápnic e mais lentamente em morfina tolerante (Emery et al, 2016).

Os anticoagulantes orais têm sido utilizados na prática clínica há mais de 60 anos. O anticoagulante oral mais comumente prescritos foi varfarina ou preparações cumarina ou derivados indanodiona de ação mais prolongada. A varfarina é um anticoagulante eficaz, mas tem uma janela terapêutica estreita, com riscos significativos de hemorragia, em concentrações terapêuticas do

fármaco. Esta resposta farmacológica imprevisível e variável exige monitoração freqüente do tempo de protrombina e relatados como índice internacional de normalidade (INR) ea dose ajustes (Shir-Jing Ho et al, 2006).

A trombina tem sido reconhecida como tendo um papel principal nas vias de coagulação, daqui para a sua inibição específica. Ximelagatran é um pró-fármaco oral de melagatran, um peptídeo inibidor direto da trombina pequena sintético com atividade anticoagulante. Ximelagatran-melagatrano tem uma série de propriedades, que a tornam uma alternativa atraente para a varfarina, ele sofre uma conversão enzimática rápida para melagatran através de 2 intermediários, etil-melagatrano (a partir do éster etílico de melagatrano formado por redução do grupo hidroxilo) e hidroxilo-melagatrano (a hidroxilamina de melagatrano, formado por hidrólise do grupo acetato) (Eriksson et al, 2003).

Uma série de preocupações têm sido levantadas sobre o uso de ximelagatran para o curso profilaxia em fibrilação atrial crônica. Trata-se de projetos de teste (não inferioridade), custo do medicamento, e necessidade de monitorização da função hepática. O desenho de não inferioridade faz com que seja possível que ximelagatran era na verdade um tratamento ligeiramente inferior do que a varfarina (Eikelboom e Hankey 2004). Uma análise de custo detalhada ximelagatran foi publicado (O'Brien e Gage, 2005). As conclusões gerais desta análise foram que, assumindo a mesma eficácia na prevenção de acidente vascular cerebral e diminuição do risco de hemorragia, ximelagatran não é susceptível de ser custo-efetivo em pacientes com fibrilação atrial não ser que tenham um alto risco de hemorragia intracraniana ou baixa qualidade de vida com a varfarina (Eikelboom e Hankey, 2004; O'Brien e Gage, 2005).

Os estudos clínicos de ximelagatran confirmaram que ele é um agente antitrombótico eficaz na prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvular, prevenção e terapia de tromboembolismo venoso, e, possivelmente, na prevenção da isquemia recorrente após enfarte agudo do miocárdio. Na maioria das indicações clínicas, a conclusão dos estudos é que o ximelagatran é não inferior a terapia de varfarina bem controlada em relação à eficácia, sem aumento da propensão de sangramento. Em comparação com a varfarina, o ximelagatran tem várias propriedades desejáveis em termos de

administração, dosagem e monitoramento. Além disso, o impacto mínimo da dieta e aparente falta de interações medicamentosas significativas torná-o uma opção terapêutica significativamente mais desejável sobre a varfarina (Shir-Jing Ho et al, 2006).

Ximelagatran é um novo medicamento antitrombótico oral, que irá beneficiar efetivamente muitos pacientes e têm um papel importante na prática clínica. Precaução sobre o risco de hepatotoxicidade deve ser investigado e não desencorajar a necessidade importante e crescente de terapias alternativas anticoagulantes orais varfarina (Shir-Jing Ho et al, 2006).

A terapia com varfarina, em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, pode causar progressão da trombose venosa profunda para gangrena dos membros e a necrose cutânea induzida por varfarina (Warkentin, 2004). É habitualmente associada com a administração de altas doses do medicamento e se desenvolve entre 110 dias, após início da terapia, sendo que a maioria ocorre entre 3-6 dias. Os pacientes mais suscetíveis a esta complicação são os portadores de anticoagulante lúpico, hipersensibilidade à heparina, deficiências das proteínas C e S, da antitrombina edo fator VII (Srinivasan e col, 2004, Ad-El e col, 2000).

A patogênese é explicada pelos efeitos pró-coagulantes que a varfarina pode apresentar nos primeiros dias de uso. Este fenômeno ocorre porque a proteína C, anticoagulante natural dependente da vitamina K, tem meia-vida mais curta (5 horas) do que a maior parte dos fatores pró-coagulantes (fatores II, IX e X) e tem uma queda rápida, após início da varfarina. Este desequilíbrio transitório pró-coagulante/anticoagulante é exacerbado na deficiência de proteína C, levando ao estado de hipercoagulabilidade, com oclusão trombótica da microvasculatura. Clinicamente, as primeiras queixas do paciente são: parestesia, erupções eritematosas ou apenas desconforto no local da lesão. As lesões são bem delimitadas, dolorosas, inicialmente eritematosas ou hemorrágicas, com formação de bolhas hemorrágicas, necrose cutânea e escaras (Comp e col, 1990, Santos e col, 2006).

Acredita-se que o uso de doses menores de varfarina diminui o risco de desenvolvimento do estado de hipercoagulabilidade, causado pela redução dos níveis de proteína C durante as primeiras 36 horas da terapia anticoagulante. São sugeridos esquemas terapêuticos para manter os níveis da proteína C, durante o período crítico do início do uso da varfarina, com dose inicial baixa (1 a 2mg por dia) e incrementos diários de 1 a 2mg/dia até alcançar o RNI desejado em cerca de 10 dias (Criado e col, 2008). Também é descrito que a interrupção ou a continuidade do tratamento com varfarina não altera a cura ou a progressão da escara (Criado e col, 2008).

7. LIMITAÇÕES

O número limitado de pacientes e algumas morbidades são prevalentes em determinada faixa etária, para tanto os resultados apresentados podem sugerir dificuldade na visualização de outros eventos envolvendo MAV's. Dessa forma, esta revisão apresenta algumas limitações pelo fato de que seus resultados são baseados apenas em sete ensaios clínicos e os três artigos excluídos e sugestivos para a análise não estarem disponíveis em nenhuma das bases de dados.

8. CONCLUSÃO

Não foram relatados nenhum tipo de erro no uso desses medicamentos e notadamente riscos graves são pouco relatados provavelmente por conta dos riscos em pacientes relacionados as classes dos MAV's.

De acordo com os critérios de qualidade, a referida revisão chegou a apenas sete artigos que abordam o universo dos MAV's, conseguindo evidência de grau elevado apenas para seis destes, que envolveram somente alguns medicamentos: morfina, M6G-glicurônio, haloperidol, prometazina, ivabradina, digoxina, varfarina, ximelagatran, ciclofosfamida, ATG e ciclosporina. Para os demais, não existem ensaios clínicos que avaliem os eventos relacionados.

A revisão mostrou que uma das estratégias utilizadas para melhorar segurança em pacientes internados e em uso de MAV's é a criação de protocolo de uso desses medicamentos, bem como é importante avaliar dentre as classes o medicamento que cause menos dano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ad-El DD, Meirovitz A, Weinberg A, Kogan L, Arieli D, Neuman A, et al. **Warfarin skin necrosis: local and systemic factors**. Br J Plast Surg. 2000;53:624-6.

Barzegari H, Zohrevandi B, Masoumi K, Forouzan A, Darian AA and Khosravi S. **Comparison of Oral Midazolam and Promethazine with Oral Midazolam alone for Sedating Children during Computed Tomography**. Emerg (Tehran). 2015 Summer; 3(3): 109–113.

Binning, AR, Przesmycki, K, Sowinski, P, et al. **A randomised controlled trial on the efficacy and side-effect profile (nausea/vomiting/sedation) of morphine-6-glucuronide versus morphine for post-operative pain relief after major abdominal surgery**. European Journal of Pain 15. 2011. 402–408.

Bourke DL, Furman WR. **Improved postoperative analgesia with morphine added to axillary block solution**. J Clin Anesth. 1993;5(2):114–7.

Bourke DL, Furman WR. **Improved postoperative analgesia with morphine added to axillary block solution**. J Clin Anesth. 1993; 5(2):114–7.

Brazin, JE, Massoni C, Bruelle P, Fenies V, Groslier D, Schoeffler P. **The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine, buprenorphine and sufentanil**. Anaesthesia. 1997;52(9):858–62.

Brodsky RA, Chen AR, Dorr D, Fuchs EJ, Huff CA, Luznik L, Smith BD, Matsui WH, Goodman SN, Ambinder RF and Jones RJ. **High-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up**. Blood, 2010. V. 115, n. 11.

Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Jones RJ. **Complete remission in acquired severe aplastic anemia following high-dose cyclophosphamide**. Blood. 1996; 87(2): 491-494.

Cocco, G, Jerie, P. **Comparison between ivabradine and low-dose digoxin in the therapy of diastolic heart failure with preserved left ventricular systolic function**. Clinics and Practice 2013; 3:e 29.

Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. **Warfarin-induced skin necrosis**. Semin Thromb Hemost. 1990;16:293.

Criado PR, Rivitti EA, Vasconcelos C, Valente NYS, Martins JEC. **Manifestações cutâneas das trombofilias**. An Bras Dermatol. 2008;83:491-506.

Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. **Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials.** Lancet.2001; 358:9–15.

Eikelboom JW, Hankey GJ. **The beginning of the end of warfarin?** Med J Aust. 2004;180:549–51.

Emery MJ, Groves CC, Kruse TN, Shi C, Terman GW. **Ventilação e Resposta ao Hiperapnéia após Morphine e opiáceos-ingênuo e opióide tolerantes Rats.** Anesthesiologia. 2016 Jan 6.

Flory N, Van-Gessel E, Donald F, Hoffmeyer P, Gamulin Z. **Does the addition of morphine to brachial plexus block improve analgesia after shoulder surgery?** Br J Anaesth. 1995;75(1):23–6.

Garanito MP, Carneiro JDA, Odone Filho A e Scheinberg P. **Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A.** J Pediatr (Rio J). 2014;90(5):523-527.

Gheorghiade, M, Fonarow, GC, Veldhuisen, DJ et al. **Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial.** European Heart Journal (2013) 34, 1489–1497.

Gjesdal, K, Feyzi, J, Olsson, SB. **Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? Na analysis of the SPORTIF III and V data.** Heart 2008;94:191–196. doi:10.1136/hrt.2006.108399.

Halperin JL, Executive Steering Committee, **SPORTIF V Investigators Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation – SPORTIF V.** Circulation. 2003;108:2723.

Huf, G, Coutinho, ESF, Adams, CE. **Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine.** BMJ | ONLINE FIRST | p. 1 a 7, 2007.

Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan, et al. **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding is necessary?** Control Clin Trials. 1996;17 (1):1-12.

Kirksey, MA, Haskins, SC, Cheng, J, Liu, SS. **Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review.** PLoS One. 2015; 10, 9.

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TS. **Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades.** Eur Heart J 2006;27:936 –941.

O'Brien CL, Gage BF. **Cost and effectiveness of ximelagatran for stroke prophylaxis in chronic atrial fibrillation.** JAMA. 2005;293:699–706.

Oliveira IR. **Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico.** Rev. Bras. Psiquiatr. vol.22 s.1 São Paulo May 2000.

Olsson SB, **Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators** **Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial.** Lancet. 2003; 362:1691–8.

Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. **Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials.** Pain. 1997;72(3):309–18.

Racz H, Gunning K, Della Santa D, Forster A. **Evaluation of the effect of perineuronal morphine on the quality of postoperative analgesia after axillary plexus block: a randomized double-blind study.** Anesth Analg. 1991;72(6):769–72.

Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. **Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome.** JAMA. 2003;289(9):1130-1135.

Sabbe MB, Grafe MR, Mjanger E, Tiseo PJ, Hill HF, Yaksh TL. **Spinal delivery of sufentanil, alfentanil, and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations.** Anesthesiology. 1994;81(4):899–920.

Santos FC, Maffei FHA, Carvalho LR, Tomazini-Santos IA, Gianini M, Sobreira MA, et al. **Complicações da terapia anticoagulante com warfarina em pacientes com doença vascular periférica: estudo coorte prospectivo.** J Vas Bras. 2006;5:194-202.

Scheinberg P, Nunez O, Young NS. **Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia.** Br J Haematol. 2006;133:622-7.

Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. **Long-term outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine.** J Pediatr. 2008;153:814-9.

Scheinberg, P, Townsley, D, Dumitriu, B et al. **Moderate-dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia has significant toxicity and does not prevent relapse and clonal evolution.** Blood, 2014. V. 124, n. 18.

Schillig, J, Scott Kaatz, DO, Michael Hudson, MD, et al. **Clinical and Safety Impact of an Inpatient Pharmacist-Directed Anticoagulation Service.** Journal of Hospital Medicine v.6, n.6. 2011.

Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, Perna LL, Thompson JE, et al. **Warfarin-Induced Skin Necrosis and Venous Limb Gangrene in the Setting of Heparin Induced Thrombocytopenia.** Arch Intern Med. 2004;164:66-70.

Sternlo JE, Hagerdal M. **Perineuronal morphine in intercostal block.** Anaesthesia. 1992;47(7):613–5.

Tisdale, FJ, Dunn, DE, Geller, N, et al. **High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomised trial.** The lancet. v 356. N.4, 2000.

Warkentin TE, Greinacher A. **Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.** Chest. 2004; p.126-311.

Werdehausen R, Braun S, Hermanns H, Kremer D, Kury P, Hollmann MW, et al. **The influence of adjuvants used in regional anesthesia on lidocaine-induced neurotoxicity in vitro.** Reg Anesth Pain Med. 2011; 36, p.436–43.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos (baseado em PRISMA, 2009).

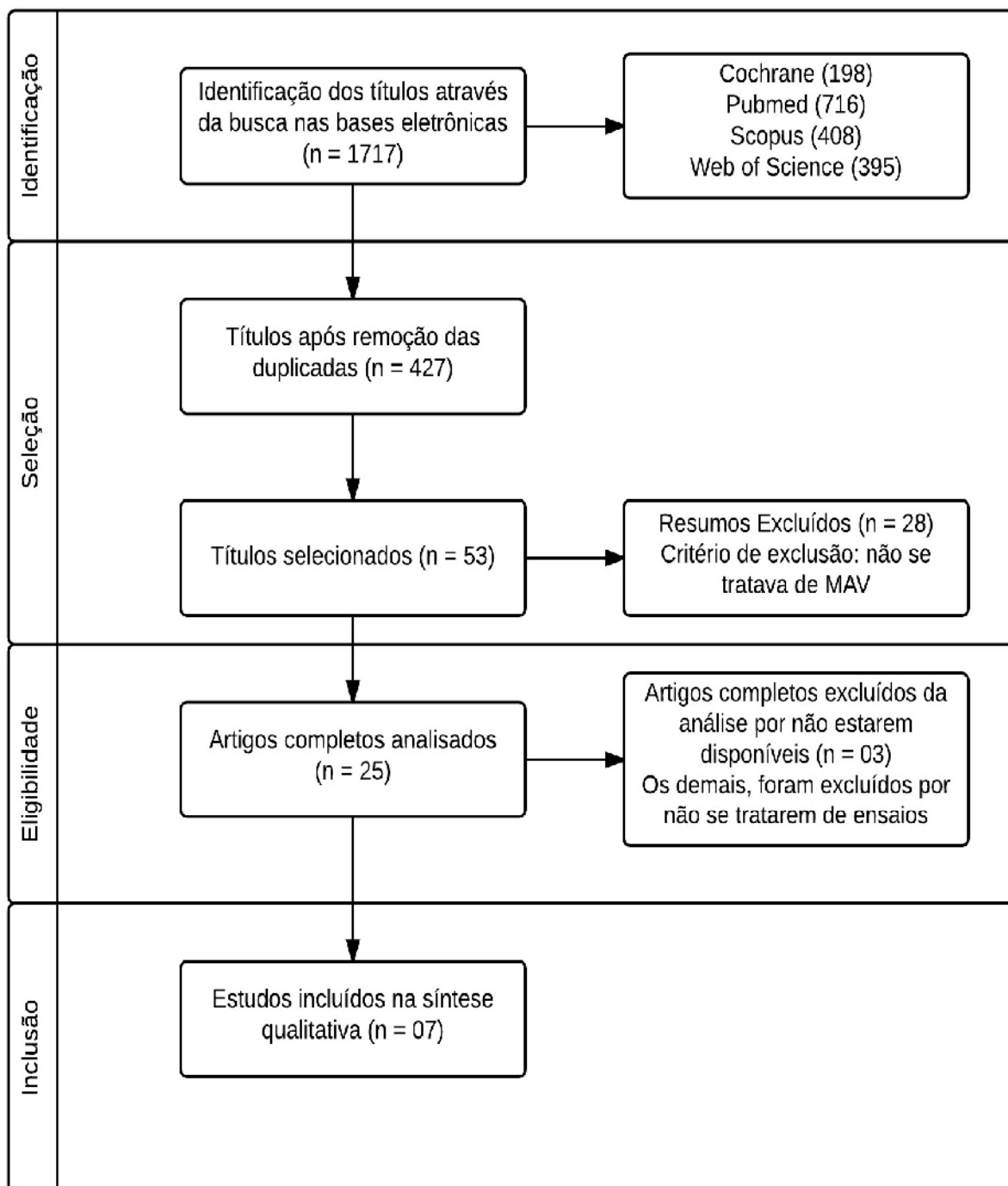


Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos conforme escala de Jadad.

Autores/ Ano	Sequência Alocação	Duplo Cegamento	Perdas/ Exclusões	Adequação Alocação	Sigilo	Escala de Qualidade de Jadad
Alexander R. Binning e col/ 2010	A	A	A	A	A	ALTA
Giuseppe Cocco, Paul Jerie/ 2013	A	A	A	A	C	ALTA
Gjesdal, J Feyzi, S B Olsson/ 2007	A	A	A	A	A	ALTA
John F Tisdale, e col/ 2000	A	B	A	A	A	ALTA
Phillip Scheinberg e col/ 2014	B	B	A	B	B	BAIXA
Gisele Huf, et al/ 2007	A	B	A	A	A	ALTA
Jessica Schillig, et al/ 2011	A	B	A	A	A	ALTA

Legenda: A = descrição adequada, B. = não descrita, C = descrição inadequada

Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (2015).

Autores/ Ano	Localização Geográfica	Desenho do Estudo	Tipo de pacientes	Limitações do estudo
Alexander R. Binning e col/ 2010	República Checa, França, Alemanha, Países Baixos, Polónia e Reino Unido	Ensaio multicêntrico clínico randomizado duplo cego	Pacientes em realização de grande cirurgia abdominal	Não relatou
Giuseppe Cocco, Paul Jerie/ 2013	Não especifica	Ensaio clínico randomizado cross over	Pacientes coronarianos	O número de pacientes não permite avaliar a mortalidade. Garantia estatística baixa e pode levar a resultados duvidosos, e que apuração de pontos finais podem introduzir viés mesmo quando a análise de dados em si era cegado.
Gjesdal, J Feyzi, S B Olsson/ 2007	Não especifica	Ensaio multinacional randomizado	Pacientes com Fibrilação Atrial em risco moderado	A prevalência da FA é alta, especialmente entre os mais velhos. A questão da gravidade do evento adverso do digitalis em FA deve ser abordado por um estudo prospectivo e randomizado.

Continuação Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos na Revisão Sistemática (2015).

Autores/ Ano	Localização Geográfica	Desenho do Estudo	Tipo de pacientes	Limitações do estudo
John F Tisdale, e col/ 2000	Não específica	Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes em uso de Ciclofosfamida	Não relatou
Phillip Scheinberg e col/ 2014	Warren G. Magnuson Centro Clínico em Bethesda, MD	Ensaio clínico randomizado	Crianças em uso de Ciclofosfamida	Não relatou
Gisele Huf, et al/ 2007	Serviço de urgências psiquiátricos, Rio de Janeiro/Brasil	Ensaio clínico randomizado	Pacientes psiquiátricos	Doses de intervenção foram monitorados por diferenças que poderiam ter resultado próximos, e não foram encontradas diferenças.
Jessica Schillig, et al/ 2011	Henry Ford Hospital. Detroit, MI 48202, Estados Unidos	Ensaio Clínico randomizado prospectivo de cluster	Pacientes em uso de varfarina e internados na unidade de cardiologia	Não relatou

Legenda: FA= Frequência Cardíaca

Tabela 3. Descrição da incidência de eventos adversos avaliados nos artigos, bem como número de pacientes e recomendação.

Medicamentos	Classe Terapêutica (ATC)	Nº pacientes envolvidos/ total	Tipo de pacientes	Eventos avaliados	Incidência de Eventos	Recomendação
ATG + Ciclosporina	Agente antineoplásico	16/31	Pacientes adultos com Anemia Aplásica Grave	Infecção fúngica, mortalidade	<p>Uma morte por sepse refratária por pseudomonas.</p> <p>Um paciente apresentou anomalia cromossômica clássica atribuída a síndrome mielodisplásica.</p> <p>Nenhuma doença fúngica, nem morte precoce ocorreu entre os pacientes.</p> <p>Três pacientes morreram com ciclofosfamida associada com a ciclosporina;</p> <p>Seis pacientes desenvolveram a doença fúngica invasiva ou morreram no prazo de três meses.</p> <p>Quatro pacientes desenvolveram infecções fúngicas invasivas (aspergilose pulmonar em dois).</p> <p>Dois foram suspeitos de infecções fúngicas pulmonares.</p> <p>No 39º dia mais um paciente faleceu.</p>	<p>A sobreposição entre anemia aplásica e desordens hematológicas clonais pode indicar que estes distúrbios representam diferentes expressões de patologia comum e não o seu tratamento.</p> <p>A razão pela qual o estudo encerrou precocemente foi pela alta toxicidade da ciclofosfamida nos pacientes.</p> <p>A diferença no início clínico claro entre ciclofosfamida e ATG é que ação citotóxica da ciclofosfamida significa que os pacientes com bons úmeros de neutrófilos tornam-se de alto risco, na categoria de doença super-grave.</p>
Ciclofosfamida + Ciclosporina	Agente antineoplásico	15/31				

Legenda: ATG: Globulina Anti-Timótico

Continuação **Tabela 3.** Descrição da incidência de eventos adversos avaliados nos artigos, bem como número de pacientes e recomendação.

Medicamentos	Classe Terapêutica (ATC)	Nº pacientes envolvidos/ total	Tipo de pacientes	Eventos avaliados	Incidência de eventos	Recomendação
Ciclofosfamida	Agente antineoplásico	22	Crianças com anemia aplásica grave	Neutropenia prolongada, toxicidade, mortalidade	Cinco pacientes apontaram infecção descontrolada; Seis confirmaram infecções fúngicas documentadas; Nove pacientes morreram; 41% (nove) respondeu o tratamento por seis meses.	Após um acompanhamento médio de dois anos, a recidiva ocorreu em dois pacientes, e anomalias citogenética (incluindo monossomia 7) foram observados em quatro pacientes.
Digoxina + Ivabradina	Digitálico/Sistema cardiovascular	42	Pacientes com etiologia isquêmica de insuficiência cardíaca	Dispnéia, alteração da frequência cardíaca, arritmia	o uso da digoxina para os participantes reduziu em 95% a ocorrência de eventos adversos em relação a ivabradina.	A ivabradina não é indicada para melhorar a fibrilação atrial, mas é erroneamente utilizada. Digoxina é considerado um fármaco ultrapassado e de alta vigilância e embora eficazes na condição mencionada é raramente usada.
Haloperidol	Antipsicótico	156/316	Pacientes psiquiátricos que necessitavam de urgente sedação intramuscular devido a agitação e pelo comportamento	Sedação, tranquilizante, perturbação comportamental	Nove pessoas apresentaram distonia aguda; Um paciente apresentou convulsão; Uma pessoa apresentou distonia + convulsão	O uso exclusivo de Haloperidol intramuscular não é uma forma aceitável de uso, uma vez que deixa as pessoas expostas aos perigos de violência para mais do que o necessário e carrega consigo o risco evitável de distonia aguda. Haloperidol rotineiramente combinada com a Prometazina é eficaz e rapidamente

Continuação **Tabela 3.** Descrição da incidência de eventos adversos avaliados nos artigos, bem como número de pacientes e recomendação.

Medicamentos	Classe Terapêutica (ATC)	Nº pacientes envolvidos/ total	Tipo de pacientes	Eventos avaliados	Incidência de eventos	Recomendação
Haloperidol + Prometazina	Antipsicótico/ Opióide	160/316	perigoso ou ambos.	26 pacientes eram mais tranquilos ou dormindo após 20 min; Uma pessoa apresentou convulsão		seguro e é o tratamento para a agressão aguda devido à psicose para os quais existe maior evidência.
M6G Glicurônio	Opióide	223/450	Pacientes adultos submetidos a grande cirurgia abdominal	Náuseas, vômitos, depressão respiratória, sedação	75% apresentaram sedação; Redução de 30-35% no uso de antieméticos, náuseas e vômitos. - Apenas 44 pacientes apresentaram sedação severa.	Não houve diferença significativa no parâmetro náusea e vômito. Devido a relativa hidrofobicidade da M6G em relação a Morfina, sugere-se iniciar a administração de M6G duas horas antes de finalizar a cirurgia.
Morfina	Opióide	227/450		199 pacientes dos 227 apresentaram sedação, sendo que 71 apresentou sedação severa. O protocolo não reduziu sangramento e eventos trombóticos, mas deu origem a uma melhor coordenação e documentação de gestão e melhoria na transição dos pacientes do ambiente intra-hospitalar.		
Varfarina	Agente antitrombótico	500	Pacientes que foram internados em uso ou iniciou pós internação com Varfarina na unidade de cardiologia	Hemorragia grave, tromboembolismos	O impacto da implantação do protocolo de anticoagulação dirigido-farmacêutico (PDAS) foi maior cujo tempo de permanência foi maior que cinco dias.	O estudo sugere que quando a oportunidade de eventos adversos e a comunicação é maior, ou seja, durante as hospitalizações de maior duração parece haver melhoria na segurança com o PDAS.

Continuação **Tabela 3.** Descrição da incidência de eventos adversos avaliados nos artigos, bem como número de pacientes e recomendação.

Medicamentos	Classe Terapêutica (ATC)	Nº pacientes envolvidos/ total	Tipo de pacientes	Eventos avaliados	Incidência de eventos	Recomendação
Varfarina + Ximelagatram	Agente antitrombótico	7329	Pacientes com Fibrilação Atrial com risco moderado	Derrames e embolia sistêmica	396 pacientes foram a óbito e 3.899 do número total de pacientes faziam uso de digitálicos, além de estarem com moderado a alto risco de tromboembolismo, geralmente com idade elevada e / ou doença cardiovascular além da sua FA. Estes tiveram uma mortalidade maior do que os não-usuários.	Se digitalis tem efeitos adversos graves, o número de pacientes afetados pode ser grande. A questão da potencial gravidade de eventos adversos do digitalis em FA deve ser abordado por um estudo prospectivo e randomizado.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Trabalho: **INCIDÊNCIA DOS EVENTOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS DE
ALTA VIGILÂNCIA EM PACIENTES INTERNADOS, UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

FICHA CLÍNICA DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE

Título Avaliado:

1. REVISOR
() Carina Carvalho
() Grace Anne Azevedo Doria
() Michelle Santos Menezes

2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

Sobrenome do autor:

Nome do Jornal:

Ano de Publicação: Volume:

Nº da 1ª página do artigo:

Nº da edição:

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- a) Trata-se de um ensaio clínico? () Sim () Não
b) O estudo trata sobre segurança do paciente no aspecto do uso de medicamentos de alta vigilância? () Sim () Não
c) A população do estudo encontra-se internada? () Sim () Não
d) Trata-se do artigo completo? () Sim () Não
e) Qual língua está disponível? Inglês

4. CONSIDERANDO O DESENHO DO ESTUDO, A INTERVENÇÃO E A
POPULAÇÃO ENVOLVIDA, O ESTUDO PODE SER INCLuíDO?
() Sim () Não

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – NPGCF
Cidade Universitária Prof. "José Aloísio de Campos"
Av. Marechal Rondon, s/n, Jd. Rosa Elze, CEP 49100-000, São Cristóvão (SE)
Fone/Fax (79) 2105 - 6876 E-mail: mestradofarmacia1@gmail.br
Homepage: <http://www.posgraduacao.ufs.br/npgcf>